

Sağlıklı Bireylerde İmmunoglobulin (IGA, IGG, IGM) ve IGG Alt Grupları Referans Aralıkları

[Reference Intervals for Serum Immunoglobulin (IGA, IGG, IGM) and IGG Subclasses in Healthy Subjects]

Yasemin Baskın¹,
Türkan Yiğitbaşı²,
Gökhan Afacan³,
Filiz Akgün⁴,
Rabia Dere⁴

¹DEÜ Onkoloji Enstitüsü, İnciraltı, 35340, İzmir

²Sağlık Bakanlığı İzmir Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, 35350, İzmir

³Sağlık Bakanlığı, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 35350, İzmir

⁴Sağlık Bakanlığı, Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Başkanlığı İzmir Bölge Hıfzıssıhha Enstitüsü, Göztepe, 35350, İzmir

Yazışma Adresi
[Correspondence Address]

Yrd. Doç. Dr. Yasemin BASKIN

DEÜ Onkoloji Enstitüsü, İnciraltı, 35340, İzmir
Tel: (232) 412 5890
Faks: (232) 278 9495
E-posta: yasemin.baskin@deu.edu.tr

Kayıt Tarihi : 15 Eylül 2009; Kabul Tarihi : 16 Ağustos 2010

[Registered: 15 September 2009; Accepted: 16 August 2010]

ÖZET

Amaç: İmmunoglobulin ve IgG alt grupları için bölgesel referans değerleri, klinik araştırmalar ve tanı için gereklidir. Referans aralıklarının saptanmasında önemli bir sorun, bu değerlerin bölgeler arası ve kaynak popülasyona göre, laboratuvar ve teknik şartlara bağlı değişkenlik göstermesidir. Klinik Laboratuvarlar çoğunlukla üretici firmaların kit içeriğinde belirledikleri referans aralıklarını kullanırlar. Bu çalışmada, bölgesel olarak immünoglobulin ve IgG alt gruplarının referans aralıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Sağlıklı referans bireyler (n:255) “CLSI- C28-A3” standardı önerilerine göre belirlendi. Serum IgG, IgM, IgA and IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 düzeyleri nefelometrik olarak ölçüldü. Saptanan referans aralıkları üretici firma ve literatürden elde edilen referans aralıkları ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Serum IgA, IgG, IgM ve IgG alt gruplarının (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) referans aralığının sırasıyla 75-100, 816-959, 97-118 mg/dL, 5.34-6.26, 1.48-1.97, 0.46-0.58, 0.18-0.29 g/L olarak değerlendirildi. Serum referans değerlerinin IgA dışında kadın ve erkekler arasında istatistiksel olarak farklı olduğunu saptandı. Değerler kadınlarda daha yüksek bulundu (p<0.05). IgG dışında referans aralıkları, yaş grupları arasında da istatistiksel olarak farklı bulunandı.

Tartışma: Literatürdeki diğer çalışmalarla ve üretici firma değerleri ile karşılaştırıldığında, çalışmamıza ait değerlerin farklı olduğu görüldü. Bu farklılık bölgesel değişimle ilişkilendirildi. Sonuç olarak çalışmamız, serum immünoglobulin ve IgG alt gruplarının normal değerleri ile yaşa ve cinsine bağlı değişimleri hakkında kullanılabilir bölgesel bir veri sağladı.

Anahtar kelimeler: referans aralığı, immünoglobulinler, IgG alt grupları, Türk popülasyonu

ABSTRACT

Aim: Regional reference values of immunoglobulin and immunoglobulin subgroups are necessary for clinical research and diagnosis. A main problem in determining the reference intervals, reference values show variability depending on laboratory and technical conditions against interregional and reference populations. In clinical laboratories mainly test kit's reference intervals are used according to the manufacturer. In this study it is aimed to determine reference interval values of regional immunoglobulin and IgG subgroups.

Method: Healthy reference individuals were designated according to “CLSI- C28-A3” standard's suggestions (n:255). Serum IgG, IgM, IgA, and IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 values were determined nephelometrically. The reference values determined were compared with the references intervals given by manufacturer and reported from other studies.

Results: Reference intervals of serum IgA, IgG, IgM, and IgG subgroups (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) were 75-100, 816-959, 97-118 mg/dL; 5.34-6.26, 1.48-1.97, 0.46-0.58, 0.18-0.29 g/L, respectively. Out of IgA, serum reference values of males and females were statistically different. Values were higher in females (p<0.05). Out of IgG, reference intervals were different statistically between age groups.

Discussion: When compared with other studies in literature and manufacturer values, our study values were different. This difference was found to be associated with regional diversity. As a result, our study provided useful, regional data about serum immunoglobulin and IgG subgroups normal values and varieties depending on age and gender.

Key Words: reference intervals, immunoglobulin, IgG subgroups, Turkish population.

Giriş

Kanıtı dayalı tıpta, bireylerin hastalıklarını, risk varlığını, hastalığın seyrini ve sağaltım seçeneklerini değerlendiren, laboratuvarların sunmuş olduğu veriler yol göstericidir. Bu nedenle laboratuvar sonuçlarının yorumlanmasında temel olan referans değerler ve aralıklar çok önemlidir (1).

Referans aralıklarının saptanmasında önemli bir sorun, bu değerlerin bölgeler arası ve kaynak popülasyona göre, laboratuvar ve teknik şartlara bağlı değişkenlik göstermesidir. Uluslararası Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbi Federasyonu (IFCC-International Federation of Clinical Chemistry) her laboratuvarın kendi değerlerini belirlemesini önermektedir (2).

Referans aralıkları, çeşitli yöntemlerle seçilmiş referans bireylere ait değerler dağılımından, parametrik ve parametrik olmayan istatistiksel yöntemlerle belirlenmektedir (3).

İmmün yetmezliklerin tanısında, birçok enfeksiyon ve immün durumun tanımlanmasında, immunoglobulinler ve immunoglobulin alt grupları değerlendirilir. Etnik kökene göre değişkenlik gösteren bu testlerin bölgesel referans aralıkları ve bunların yaşa ve cinse bağlı değişimleri önemlidir (4).

İmmunoglobulin ve IgG alt gruplarının ölçümünde, Radyal İmmunodiffüzyon, ELİSA ve immunonefometri gibi farklı immünolojik yöntemler kullanılmıştır. Yöntemin hassasiyeti de referans değerleri etkilemektedir. Yöntemler arasındaki kalibrasyon farklılıkları, referans aralıkların karşılaştırılmasında önemli bir güçlük oluşturmaktadır. Bu nedenle ölçüm yöntemlerinin uluslararası bir referans maddesine göre kalibrasyonu önerilmektedir (5).

Bu çalışmada, sağlıklı bireylerde serum immunoglobulin A (IgA), IgG, IgM ve IgG alt grupları, nefelometrik yöntemle değerlendirildi. Bu örneklerde test referans değerleri ve bu değerlerin yaş aralıkları ve cinse bağlı değişimleri belirlenerek üretici firma değerleri ve literatür bulguları ile karşılaştırılarak bölgesel bir veri oluşturuldu.

Gereç ve Yöntem

Olgu Grubu

Olgu grubu 5 ay- 80 yaş arasında 128 erkek (yaş: 13.1 ± 19.8), 127 kadın (yaş: 19.3 ± 21.8) olmak üzere, kreş, okul, bakım evi, iş ve evlilik başvuruları için 2006-2008 yılları arasında RSHM İzmir Bölge Hıfzıssıhha Enstitüsü rapor ünitesine başvuran ve fizik muayene, anamnez, rutin biyokimyasal ve mikrobiyolojik testler sonucu her hangi bir patolojiye rastlanmayan; "sağlıklıdır raporu" verilen 255 bireyden oluşturuldu. Referans bireyler "CLSI/NCCLS C28-A3; Approved guideline Third edition" standardı önerilerine göre seçildi (6). Analit düzeylerini etkileyecek faktörler dışlama kriteri olarak belirlendi. Enfeksiyon, alerji, immün bozukluk gibi hastalıklar, ilaç kullanımı, gebelik durumlarında çalışma

dışı bırakıldı. (Sağlık Bakanlığı İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Baştabipliği yerel etik kurulu 17.04.2008 tarih ve 75/1 sayılı etik kurul kararı çalışıldı).

Örneklerin Toplanması

Seçilmiş referans bireylerinden, kan örnekleri sabah saat 08.00-12.00 arası, 8-12 saatlik açlıktan sonra toplandı. Kan örnekleri oturur pozisyonda 8 ml'lik vakumlu jelli tüplere (Vacutainer, Becton Dickinson,UK) alındı. Örnekler 1500 g'de 15 dk santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve hemen çalışıldı.

Ölçüm Yöntemi

Serum IgA, IgG, IgM and IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 düzeyleri, nefelometrik yöntemle ölçüldü (Beckman Coulter, Inc., 4300 N. Harbor Blvd., Fullerton, CA 92835). IgA, IgG ve IgM için (IMMAGE® Immunochemistry Systems) kit yönergesi uygulandı. IgG alt grupları için (Binding Site BN™II Latex Combi) Beckman Coulter cihazında kullanımı için geliştirilmiş kit yönergesi uygulandı.

İç Kalite Kontrol

Ölçüm parametreleri için üç düzeyli (IMMAGE® Immunochemistry Systems, Chemistry References Beckman Coulter, Inc, USA) kontrol serumları ile analitik kalite kontrol çalışması yapıldı. IgG alt grup ölçümlerinde, uluslararası referans materyali CRM470 (The European Commission, Institute for Reference Materials and Measurements, Belgium, Conversion factors calibrated against the original WHO67/97) kalibrasyonu ve üç düzeyli kontrol serumları (The Binding Site Ltd, UK) kullanılarak analitik kalite kontrol çalışması yapıldı [5].

Dış Kalite Kontrol

Ölçüm Parametreleri, çalışma süresince uluslararası laboratuvarlar arası karşılaştırma programına bağlı olarak izlendi (Inter laboratory comparison program, BioRad EQAS, Immunoassay Programme are accredited by CPA, Clinical Pathology Accreditation, UK).

İstatistik

İstatistik işlemlerde SPSS 11.0 (Statistical Packages for Social Sciences) bilgisayar programından yararlanıldı. Veriler cinsiyetlere göre ve altı yaş grubuna göre alt gruplara ayrıldı. Yaş grupları ve cinsiyetler arasındaki fark incelendi. Farklılıkların belirlenmesinde; iki grup arası ortalamaların karşılaştırılmasında, normal dağılım gösteren analitlere bağımsız gruplarda t-testi, normal dağılım göstermeyen analitlere Mann-Whitney U testi; Parametrik koşullarda varyans analizi için ANOVA, parametrik olmayan koşullarda varyans analizi için Kruskal Wallis testi (Bonferroni düzeltmesi ile) uygulandı. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ kabul edildi.

Referans değer verilerinin histogramları çizildi, veri dağılımı görsel olarak incelendi. Dixon D/R 1:3 kuralına göre aşırı uç değerler belirlendi (D= En uç değer-Yanıdaki değer, R= Tüm veriler arasındaki aralık değeri, D/R > 0.33 ise değer hesaba katılmadı). Referans

aralık hesabında parametrik olmayan yöntem kullanıldı. Sonuçlar ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler, referans aralıklar [95% güven aralığı (GA)], olarak gösterildi.

Referans aralığı (1):

(Aritmetik ortalama)-{1.96x(standart sapma)}: 2.5 yüzdelik

(Aritmetik ortalama)+{1.96x(standart sapma)}: 97.5 yüzdelik, olarak hesaplandı.

Tıbbi karar aralığı, referans sınırlarının 90% güven aralıklarında hesaplandı:

(Alt veya üst referans sınır) \pm {1.645 (standart sapma)/ $\sqrt{\text{veri sayısı}}$ }

Bulgular

Çalışma süresince, testlerin analitik performansı ve kit referans aralıkları Tablo 1'de sunulmuştur. İç kalite kontrol ve dış kalite kontrol değerlerine göre testlerin değişkenliğinin, kabul sınırları içinde olduğu görülmektedir.

Serum IgA, IgG, IgM ve IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 düzeyleri için yaşa ve cinse göre ortalamalar, standart sapma, referans aralığı, tıbbi karar aralığı Tablo 2-10 içinde özetlenmiştir.

Serum IgA, IgG, IgM ve IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 referans aralıkları sırasıyla 75-100, 816-959, 97-118 mg/dL, 5.34-6.26, 1.48-1.97, 0.46-0.58, 0.18-0.29 g/L olarak saptanmıştır (Tablo 2).

Kadınlarda tüm testlerin referans aralığı, erkek bireylerle kıyaslandığında daha yüksek bulunmuştur (Tablo 3). IgA ve IgG4 dışında bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05).

Testlerin referans aralıkları, yaş grupları arasında kıyaslandığında IgM dışında (Tablo 6) istatistiksel olarak farklı bulunmuştur (p<0.01). Serum IgA düzeyleri, yaşla birlikte artmıştır (Tablo 4). Post hoc analizde farklılık yaratan grup 18 yaşından büyükler olarak belirlenmiştir. Serum IgG, IgG1, IgG2 ve IgG4 düzeyleri 18 yaşa kadar olan gruplarda yaşla birlikte artarken 18 yaş sonrası, yetişkin grupta istatistiksel (p<0.05) olarak azalmıştır (Tablo 5, 7, 8, 10). Serum IgG3 düzeyleri ise yaşla birlikte istatistiksel olarak (p<0.05) artarken 3-6 yaş ve 18 yaş sonrası aralığında bir azalma göstermektedir. (Tablo 9).

Tartışma

Bir hastalığın tanınması ve izleminde laboratuvar analiz sonuçları klinisyenlerin kararında önemli rol oynamaktadır. Bu açıdan sonuçların tıbbi karar aralıklarının hasta popülasyonuna göre ve kesin olması gereklidir (1). IFCC her laboratuvarın kendi referans aralıklarını hesaplamasını önermektedir ve NCCLS ile birlikte laboratuvarlara yol gösterici standartları yayınlamaktadırlar. Biz bu amaçla, immunoglobulin ve IgG alt gruplarının referans aralıklarını saptadık, yaşa ve cinse göre dağılımlarını inceledik.

Laboratuvar için saptadığımız referans aralıkları, kit referans aralıklarının alt ve üst limit düzeyleriyle kıyas-

landığında tüm testlerde farklılık göstermiştir. Bu, her laboratuvarın referans aralığını hesaplaması gerekliliğini destekleyen bir bulgudur.

Çeşitli immün hastalıkların tanı ve izleminde kullanılan serum immunoglobulinleri ve IgG alt gruplarının referans aralıkları ile ilgili yapılan çalışmalar, bu değerlerin kullanılan yöntemlere, hasta popülasyonuna, yaşa ve cinse bağlı olarak değiştiğini göstermiştir (7-9).

Bundan önce yapılan çalışmaların bazısında görülen uyumsuzlukların analiz yöntemine bağlı olduğu düşünülmüştür (10-11). Bu güne kadar serum immunoglobulin ve IgG alt gruplarının ölçümünde, RID ile başlayan, monoklonal antikorlarla yapılan ELİSA ile gelişen bir yöntem değişimi görülmüştür. Günümüzde, hızlı, değişkenliği daha az olan nefelometrik ölçüm yöntemi daha fazla uygulanmaktadır (12). Bu çalışma da nefelometrik yöntemle gerçekleştirilmiştir.

Serum immunoglobulinlerinin referans aralıkları, genetik, etnik ve bölgesel farklılıklar göstermektedir (13). Siyah ırktan gelen çocukların serum IgG1, IgG2 ve IgG4 düzeylerini beyaz ırktan farklı olarak düşük bulmuştur (14). Almanya' da, IgG alt gruplarını kapsayan bir çalışmanın yetişkin değerlerinin, bizim çalışmamızla uyumlu olduğu görülmüştür. Çocukluk çağı değerlerinde üst limitler arasında bir uyum görülmekle birlikte, bizim çalışmamızda alt limitler belirgin olarak yüksek bulunmuştur (5). Ülkemizde yapılan ve çocukluk çağını kapsayan çalışmanın sonuçları da bizim değerlerimize benzer şekilde daha yüksek alt limitleri göstermiştir (4). Bu çalışmada, önceki çalışmalarda IgG4 düzeylerinin 16 yaşına kadar homojen olmayan bir dağılım gösterdiği için, bir referans aralık saptanamadığına dikkat çekmişler ve nefelometrik yöntem ile bu sorunun aşıldığını saptamışlardır. Bu çalışmanın IgG1, IgG2 ve IgG3 değerleri, çalışmamızla uyumlu bulunmuştur. Ancak 3 yaşa kadar olan çocukluk çağı IgG4 referans aralıkları kıyaslandığında, bizim çalışmamızda alt ve üst limitlerde anlamlı bir düşüklük görülmektedir (4). Kanada' da, IgG ve alt gruplarını kapsayan bir çalışmada, IgG1, IgG3, IgG4 çocukluk çağı değerlerinin alt limitlerinin, bizim çalışmamızla kıyaslandığında daha düşük olarak saptanmıştır (15). Çalışmamızda serum IgG3 düzeyleri ise yaşla birlikte istatistiksel olarak (p<0.05) artarken 3-6 yaş ve 18 yaş sonrası aralığında bir azalma göstermekte olup bu bulgu referanslar ile uyumludur (4,15).

Serum immunoglobulin ve IgG alt grupları için referans aralıkların cinse göre değişimlerini inceleyen çalışmalar uyumsuz sonuçlara ulaşmıştır. Beyaz ırkta yapılan bir çalışmada cinse bağlı farklılık olmadığını sonucuna ulaşılan (16) bir diğer çalışmada IgA düzeylerinin erkekte, IgM düzeyinin kadında yüksek olduğu bildirilmiştir (17). İran popülasyonunda yapılan bir çalışmada ise, IgM düzeyleri kadında, IgA ve IgG düzeyleri erkekte daha yüksek bulunmuştur (18). Bizim çalışmamızda (IgA için istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte) tüm testlerde kadın değerleri, erkeklerden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bunun yöntem, bölgesel ya

Tablo 1. Serum immunoglobulin ve IgG alt gruplarının analitik performansları

Test (Birim)	Kit referans aralığı	İç kalite kontrol (%CV)	Dış kalite kontrol	
			Belirsizlik (CV%)	Ortalama Hata (%)
IgA (mg/dL)	2-350	3.7	7.60	-0.95
IgG(mg/dL)	250-1600	4.5	8.26	5.91
IgM(mg/dL)	20-300	6.2	5.72	8.15
IgG1(g/L)	1.94-11.50	3.2	-	-
IgG2(g/L)	0.225-5.370	5.5	-	-
IgG3(g/L)	0.186-1.960	4.3	-	-
IgG4(g/L)	0.005-1.570	4.7	-	-

(CV: Varyasyon katsayısı, Ortalama hata: mean bias, Belirsizlik: Imprecision)

Tablo 2. Sağlıklı bireylerin serum İmmunoglobulin ve IgG alt gruplarının referans ve tıbbi karar aralıkları

Test (Birim)	Ortalama	S.D	%95 GA Referans aralığı (n:255)	% 90 GA Alt sınır	% 90 GA Üst sınır
IgA (mg/dL)	87.9	52	75-100	69.6-80.4	94.6-105.4
IgG(mg/dL)	887.9	293	816-959	786-846	929-989
IgM(mg/dL)	107.6	44	97-118	92.5-101.5	113.5-122.5
IgG1(g/L)	5.79	1.89	5.34-6.26	5.15-5.54	6.07-6.46
IgG2(g/L)	1.73	0.99	1.48-1.97	1.38-1.58	1.87-2.07
IgG3(g/L)	0.52	0.26	0.46-0.58	0.43-0.49	0.55-0.61
IgG4(g/L)	0.235	0.23	0.18-0.29	0.16-0.20	0.27-0.31

(GA Güven Aralığı, S.D: Standard Sapma)

Tablo 3. Sağlıklı bireylerin serum İmmunoglobulin ve IgG alt gruplarının referans aralıklarının cinsine göre değişimleri

Test (Birim)	Ort+SD Erkek	Ort+SD Kadın	%95 GA Referans aralığı Erkek (n:128)	% 90 GA Alt sınır	% 90 GA Üst sınır	%95 GA Referans aralığı Kadın (n:127)	% 90 GA Alt sınır	% 90 GA Üst sınır
IgA (mg/dL)	85+56	93+46	67-102	59-75	94-110	92-111	85-99	104-118
IgG(mg/dL)	789+251	1044+291	709-868	673-745	832-904	926-1161*	884-968	1119-1203
IgM(mg/dL)	94+41	128+41	81-107	75-87	101-113	111-145*	105-117	139-151
IgG1(g/L)	5.1+1.56	6.9+1.91	4.6-5.6	4.37-4.83	5.37-5.83	6.6-7.6*	6.32- 6.88	7.32-7.88
IgG2(g/L)	1.51+0.82	2.07+1.17	1.24-1.76	1.12-1.36	1.64-1.88	1.60-2.54*	1.43-1.77	2.37-2.71
IgG3(g/L)	0.48+0.25	0.59+0.26	0.39-0.56	0.35- 0.43	0.52- 0.60	0.48-0.69*	0.44- 0.52	0.65-0.73
IgG4(g/L)	0.23+0.22	0.24+0.25	0.16-0.30	0.13-0.19	0.27-0.33	0.14-0.34	0.10-0.18	0.30-0.38

(GA Güven Aralığı, S.D: Standard Sapma)

*Testlerin referans aralıkları kadın ve erkek bireyler arasında istatistiksel olarak farklıdır (p<0.05)

Tablo 4. Sağlıklı bireylerin serum IgA referans aralıklarının (mg/dL) yaşa göre değişimleri

Yaş grupları	n	%95 GA Referans aralığı*	Diğer araştırmacılar tarafından hesaplanmış referans aralık değerleri sırasıyla (4)*
0-6ay	7	13-62	16-40
6-12 ay	10	24-50	20-77
12-18 ay	15	29-56	43-53
18-24 ay	15	44-101	43-53
2-3 yaş	34	56-107	51-66
3-4 yaş	33	62-130	65-79
4-6 yaş	26	76-140	90-108
6-9 yaş	24	94-172	106-137
9-12 yaş	11	97-166	109-141
12-18 yaş	13	92-170	98-159
18 yaşından büyükler	67	41-263	40-350

(GA Güven Aralığı)

*18 yaşından büyüklerde kit referans değerleri kaynak gösterilerek alınmıştır.

†Testlerin referans aralıkları yaş grupları arasında istatistiksel olarak farklıdır (p<0.05)

Tablo 5. Sağlıklı bireylerin serum IgG referans aralıklarının (mg/dL) yaşa göre değişimleri

Yaş grupları	n	%95 GA Referans aralığı*	Diğer araştırmacılar tarafından hesaplanmış referans aralık değerleri sırasıyla (4) (15)*
0-6ay	7	304-879	(261-413) (230-950)
6-12 ay	10	614-956	(408-690) (230-730)
12-18 ay	15	606-976	(702-844) (410-1210)
18-24 ay	15	678-1058	(702-844) (280-990)
2-3 yaş	34	635-1159	(712-860) (370-1170)
3-4 yaş	33	670-1182	(726-867) (380-1790)
4-6 yaş	26	766-1220	(726-837) (560-1540)
6-9 yaş	24	870-1255	(778-920) (600-1460)
9-12 yaş	11	898-1293	(787-996) (550-1520)
12-18 yaş	13	914-1612	(711-1061) (650-1460)
18 yaşından büyükler	67	554-1464	(650-1600)

(GA Güven Aralığı)

*18 yaşından büyüklerde kit değerleri kaynak gösterilerek alınmıştır.

†Testlerin referans aralıkları yaş grupları arasında istatistiksel olarak farklıdır (p<0.05)

Tablo 6. Sağlıklı bireylerin serum IgM referans aralıklarının (mg/dL) yaşa göre değişimleri

Yaş grupları	n	%95 GA Referans aralığı*	Diğer araştırmacılar tarafından hesaplanmış referans aralık değerleri sırasıyla (4) *
0-6ay	7	55-117	42-92
6-12 ay	10	77-157	58-111
12-18 ay	15	61-143	96-118
18-24 ay	15	81-171	96-118
2-3 yaş	34	54-111	89-108
3-4 yaş	33	76-181	81-104
4-6 yaş	26	90-154	104-123
6-9 yaş	24	72-104	96-118
9-12 yaş	11	55-146	91-124
12-18 yaş	13	59-202	84-147
18 yaşından büyükler	67	56-234	50-300

(GA Güven Aralığı)

*18 yaşından büyüklerde kit değerleri kaynak gösterilerek alınmıştır.

Tablo 7. Sağlıklı bireylerin serum IgG1 referans aralıklarının (g/L) yaşa göre değişimleri

Yaş grupları	n	%95 GA Referans aralığı*	Diğer araştırmacılar tarafından hesaplanmış referans aralık değerleri sırasıyla (4) (15)*
0-6ay	7	1.76-6.48	(3.84-6.29) (1.50-7.90)
6-12 ay	10	2.87-7.06	(5.15-7.88)(1.70-5.30)
12-18 ay	15	3.54-7.92	(7.48-8.51) (3.20-9.20)
18-24 ay	15	3.61-7.95	(7.48-8.51)(2.60-7.80)
2-3 yaş	34	3.81-8.48	(7.90-9.06)(2.70-9.40)
3-4 yaş	33	3.88-8.55	(8.44-9.44)(2.80-13.70)
4-6 yaş	26	4.54-8.97	(9.58-10.58)(3.80-11.70)
6-9 yaş	24	4.68-9.19	(10.11-11.11)(4.20-3.90)
9-12 yaş	11	5.32-9.23	(9.95-11.51)(3.60-11.20)
12-18 yaş	13	5.32-10.52	(8.95-12.09)(3.90-10.00)
18 yaşından büyükler	67	2.93-9.68	(2.91-10.00)

(GA Güven Aralığı)

*18 yaşından büyüklerde kit değerleri kaynak gösterilerek alınmıştır.

†Testlerin referans aralıkları yaş grupları arasında istatistiksel olarak farklıdır (p<0.05)

Tablo 8. Sağlıklı bireylerin serum IgG2 referans aralıklarının (g/L) yaşa göre değişimleri

Yaş grupları	n	%95 GA Referans aralığı*	Diğer araştırmacılar tarafından hesaplanmış referans aralık değerleri sırasıyla (4) (15)*
0-6ay	7	0.48-1.09	(0.46-0.84) (0.36-1.40)
6-12 ay	10	0.59-1.15	(0.53-0.97)(0.26-1.30)
12-18 ay	15	0.65-1.56	(0.92-1.16) (0.26-1.50)
18-24 ay	15	0.67-1.90	(0.92-1.16)(0.42-2.20)
2-3 yaş	34	0.69-2.10	(1.12-1.57)(0.44-1.90)
3-4 yaş	33	1.37-2.14	(1.55-2.11)(0.44-3.00)
4-6 yaş	26	1.59-2.37	(1.60-2.04)(0.73-2.90)
6-9 yaş	24	1.80-2.56	(1.93-2.45)(0.63-3.50)
9-12 yaş	11	1.84-3.47	(1.95-2.73)(0.89-3.00)
12-18 yaş	13	1.86-4.87	(2.14-3.61)(1.02-4.50)
18 yaşından büyükler	67	1.12-3.17	(1.96-5.37)

(GA Güven Aralığı)

*18 yaşından büyüklerde kit değerleri kaynak gösterilerek alınmıştır.

†Testlerin referans aralıkları yaş grupları arasında istatistiksel olarak farklıdır (p<0.05)

Tablo 9. Sağlıklı bireylerin serum IgG3 referans aralıklarının (g/L) yaşa göre değişimleri

Yaş grupları	n	%95 GA Referans aralığı*	Diğer araştırmacılar tarafından hesaplanmış referans aralık değerleri sırasıyla (4) (15)*
0-6ay	7	0.18-0.42	(0.17-0.35) (0.09-0.86)
6-12 ay	10	0.23-0.57	(0.27-0.53)(0.10-0.92)
12-18 ay	15	0.26-0.78	(0.37-0.49) (0.12-0.88)
18-24 ay	15	0.30-0.88	(0.37-0.49)(0.11-0.97)
2-3 yaş	34	0.33-0.89	(0.30-0.42)(0.09-0.63)
3-4 yaş	33	0.11-0.80	(0.35-0.50)(0.13-0.84)
4-6 yaş	26	0.39-0.85	(0.36-0.47)(0.13-0.75)
6-9 yaş	24	0.42-0.92	(0.51-0.73)(0.17-0.88)
9-12 yaş	11	0.46-0.99	(0.47-0.75)(0.23-0.83)
12-18 yaş	13	0.57-1.13	(0.51-1.17)(0.14-1.02)
18 yaşından büyükler	67	0.27-1.11	(0.24-1.24)

(GA Güven Aralığı)

*18 yaşından büyüklerde kit değerleri kaynak gösterilerek alınmıştır.

†Testlerin referans aralıkları yaş grupları arasında istatistiksel olarak farklıdır (p<0.05)

Tablo 10. Sağlıklı bireylerin serum IgG4 referans aralıklarının (g/L) yaşa göre değişimleri

Yaş grupları	n	%95 GA Referans aralığı*	Diğer araştırmacılar tarafından hesaplanmış referans aralık değerleri sırasıyla (4) (15)*
0-6ay	7	0.052-0.072	(0.10-0.31) (0.006-0.460)
6-12 ay	10	0.059-0.080	(0.12-0.25)(0.004-0.370)
12-18 ay	15	0.059-0.205	(0.18-0.26) (0.007-0.370)
18-24 ay	15	0.062-0.259	(0.18-0.26)(0.017-0.750)
2-3 yaş	34	0.065-0.261	(0.23-0.43)(0.023-0.590)
3-4 yaş	33	0.119-0.479	(0.27-0.48)(0.005-1.140)
4-6 yaş	26	0.226-0.677	(0.37-0.62)(0.013-1.570)
6-9 yaş	24	0.276-0.679	(0.49-0.72)(0.010-1.230)
9-12 yaş	11	0.298-0.614	(0.34-0.64)(0.052-1.560)
12-18 yaş	13	0.360-0.754	(0.30-0.84)(0.061-1.860)
18 yaşından büyükler	67	0.064-0.347	(0.77-0.88)

(GA Güven Aralığı)

*18 yaşından büyüklerde kit değerleri kaynak gösterilerek alınmıştır.

*Testlerin referans aralıkları yaş grupları arasında istatistiksel olarak farklıdır (p<0.05)

da etnik farklılığa bağlı olabileceği kanısına varılmıştır. Ancak bu çalışmanın sınırlılığı; 0-12 ay ve 9-12 yaş arası gruplarında normal dağılımı sağlayacak sayıda sağlıklı birey bulunamaması olmuştur. Ayrıca 18 yaş üstü yetişkin grubunda, 80 yaş üstü sağlıklı birey bulunmadığı için çalışmaya dahil edilmemiştir. Bu yaş gruplarında ticari kitlerin ve diğer çalışma verilerinin karşılaştırılabilmesi açısından yararlı olacağı düşüncesi ile referans aralıkları verilmiş, karşılaştırma istatistikleri parametrik olmayan yöntem ile yapılmıştır (19-20).

Sonuç olarak, çalışmamız, serum immunoglobulin ve IgG alt gruplarının normal değerleri ile yaşa ve cinsine bağlı değişimleri hakkında kullanılabilir bir veri sağlamış ve laboratuvarlar için güvenilir yerel bir referans kaynağı oluşturulmasında bir basamak teşkil etmiştir. Özellikle çocukluk yaş grubuna ait bölgesel immunoglobulin ve IgG alt gruplarının referans değerlerinin belirlenmesi önemli bir katkı sağlamıştır.

Referans birey saptanmasında yaşanan güçlükler, küçük laboratuvarların sınırlılıkları, bölgesel ve biyolojik varyasyonların standardizasyonu gibi sorunların, çok merkezli ve ulusal referans politikaları ile aşılmasını öneren çalışmalar bulunmaktadır (21-23). Bu çalışmaların sürdürülmesi ve daha büyük örnek gruplarının katılması ile sağlıklı bir bölgesel veri tabanı oluşturulması önerilmektedir.

Bilgi ve Teşekkür:

Sağlık Bakanlığı İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Baştabipliği yerel etik kurulu 17.04.2008 tarih ve 75/1 sayılı etik kurul kararı çalışıldı.

Çalışma "KBUD 5. Ulusal Kongresi, Bursa, Ocak 2009" da poster olarak sunuldu.

İstatistik değerlendirmeler konusunda yön gösterici katkılarından dolayı Sayın Doç. Dr. Hülya Ellidokuz'a teşekkür ederiz.

Yazarlar hiçbir çıkar çatışması bulunmadığını beyan ederler.

Kaynaklar

- [1] Enli Y, Aslan D, Akalın N, Aydın Y, Yılmaztürk GC, Göçhan İ, Tekintürk S, Demir S. (2003) Determination of Reference Intervals for 18-40 Years Old People Living in Denizli by Using Different Methods. Turk J Biochem. 28 (4): 228-245.
- [2] Solberg HE. (2004) The IFCC recommendation on estimation of reference intervals. The RefVal program. Clin Chem Lab Med 42(7):710-4.
- [3] Motor S, Koca Y, Turhan T, Erdoğan S, Erden G, Sezer S, Bulut F. (2009) Determination of Reference Intervals For Routine Chemistry Assays in Healthy Turkish Individuals Who Are 40 Years of Age or Over. Turk J Biochem 34 (2); 71-81.
- [4] Aksu G, Genel F, Koturoğlu G, Kurugöl Z, Küttükçüler N.(2006) Serum immunoglobulin (IgA, IgG, IgM) and IgG subclass concentrations in healthy children: a study using nephelometric technique. The Turkish Journal of Pediatrics 48 (1) : 19-24.
- [5] Schauer U, Stemberg F, Rieger CHL, Borte M, Schubert S, Riedel F , et al.(2003) IgG Subclass Concentrations in Certified Reference Material 470 and Reference Values for Children and Adults Determined with The Binding Site Reagents. Clin Chem 49 (11):1924-1929.
- [6] CLSI- Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline—Third Edition. *CLSI document C28-A3*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.
- [7] Plebani A, Ugazio AG, Avanzini MA, Massimi P, Zonta L, Monafò V, et al. (1989) Serum IgG subclass concentrations in healthy subjects at different age: age normal percentile charts. Eur J Pediatr 149:164-7.
- [8] Lau YL, Jones BM, Ng KW, Yeung CY.(1993) Percentile ranges for serum IgG subclass concentrations in healthy Chinese children. Clin Exp Immunol 91:337-41.
- [9] Vluga A, Nieuwenhuys EJ, van Eijk RV, Geertzen HG, van Houte AJ. (1994) Nephelometric measurements of human IgG subclasses and their reference ranges. Ann Biol Clin 52:561-7.
- [10] Pressler T, Mansa B, Pedersen SS, Espersen F, Hoiby N, Koch C. (1994) Methodologic problems in establishing normal values for IgG subclass concentrations in a pediatric population; comparison of radial immunodiffusion and ELISA methods. Allergy 49: 772-777.
- [11] Leibl H, Mannhalter JW, Eibl MM.(1992) IgG subclass deter-

mination in human sera with commercially available reagents: comparison of different assay systems. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 30: 85-93.

- [12] Pressac M, Allouche F, Circaud R, Aymard P.(1995) Evaluation of human IgG subclass assays on Beckman array. *Ann Clin Biochem* 32: 281-288.
- [13] Lock RJ, Unsworth DJ.(2003) Immunoglobulins and immunoglobulin subclasses in the elderly. *Ann Clin Biochem* 40(Pt 2):143-8.
- [14] Ambrosino DM, Black CM, Plikaytis BD, et al.(1991) Immunoglobulin G subclass values in healthy black and white children. *J Pediatr* 119: 875-879.
- [15] Lepage N, Huang SHS, Nieuwenhuys E, Filler G. (2010) Pediatric reference intervals for immunoglobulin G and its subclasses with Siemens immunonephelometric assays. *Clin Biochem* 43: 694-696.
- [16] Belldegrin A, Shoenfeld Y, Pick AI, Vana D. (1980) Age related distribution of serum immunoglobulin concentration in 1003 healthy children and adults. *Biomedicine* 33: 8-12.
- [17] Stoica G, Macarie E, Michiu V, Stoica RC. (1980) Biologic variation of human immunoglobulin concentration. I. Sex-age specific effects on serum levels of IgG, IgA, IgM and IgD. *Med Interne* 18(3):323-32.
- [18] Kardar GA, Shams SH, Pourpak Z, Moin M. (2003) Normal value of immunoglobulins IgA, IgG, and IgM in Iranian healthy adults, measured by nephelometry. *J Immunoassay Immunochem* 24(4):359-67
- [19] Ozarda Ilcol Y and Aslan D. (2006) Use of total patient data for indirect estimation of reference intervals for 40 clinical chemical analytes in Turkey. *Clin Chem Lab Med* 44(7): 867-76.
- [20] Laleli Y, Akbay A. (2000) Referans aralık analizi. *Tıbbi laboratuvarlarda standardizasyon ve kalite yönetimi. (Derleyenler:Taga Y, Aslan D, Güner G, Kutay FZ), s. 124-37. Mart Matbaacılık.*
- [21] Laleli Y. (2003) Referans kavramı, ulusal referans politikası ve hasta verilerinin kullanımı. *Turk J Biochem* 28 (4): 225-7.
- [22] Fuenders-Arderiu X, Mas-Serra R, Aluma-trullas A, Marti-Marcet MI, Dot-Bach D. (2004) Guidline for the production of multicentre physiological reference values using the same measurement system. A proposal of the Catalan Association for Clinical Laboratory Sciences. *Clin Chem Lab Med* 42: 778-82.
- [23] Goldschmidt HM. (2004) The NEXUS vision: an alternative to the reference value concept. *Clin Chem Lab Med* 42(7): 868-73.